

REC'D 08 MAR 2005

WIPO PCT

3205/24

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
Zentiva, a. s., Praha, CZ

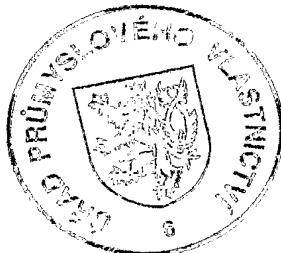
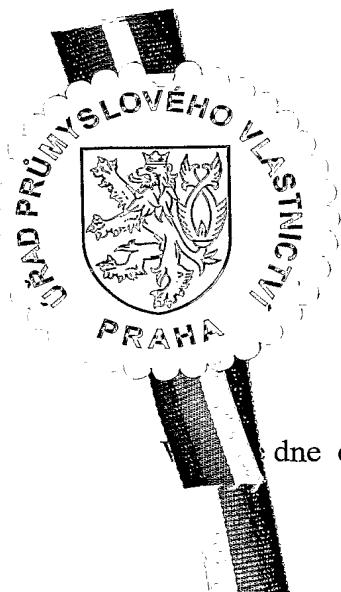
podal(i) dne 26.2.2004

přihlášku vynálezu značky spisu **PV 2004-292**

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.



Za předsedu: Ing. Jan Mrva



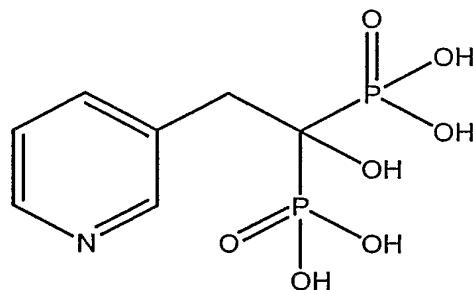
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

AMORFNÍ FORMA RISEDRONÁTU MONOSODNÉHO

Oblast techniky

Vynález se týká nové amorfni formy monosodné soli kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové (vzorec I)



I

a způsobu její výroby.

Dosavadní stav techniky

Geminální bisfosfonáty, jako například soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (RISEDRONÁT) nebo 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny (ALENDRONÁT) jsou již delší čas používány k léčbě nemocí kostí a k úpravě metabolismu vápníku.

Příprava risedronové kyseliny spočívá v reakci kyseliny 3-pyridyloctové s kyselinou fosforitou a chloridem fosforitým a následné hydrolyze vzniklých intermediátů. Obecná metoda této přípravy bisfosfonových kyselin byla uvedena v JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) firmy Nissan Chemical Industries a v článku W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Příprava risedronátu byla uvedena v EP 186405 (1986) firmy Procter & Gamble.

Bisfosfonové kyseliny jsou používány ve formě různých netoxických a farmaceuticky akceptovatelných esterů, solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin a jejich různých

hydrátů. Forma substance může mít zásadní vliv na její rozpustnost a její biologickou dostupnost. Preferovanou formou risedronátu je sodná a vápenatá sůl.

3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová kyselina je používána zejména ve formě monosodné soli (RISEDRONÁT SODNÝ). Tato sůl, podobně jako řada dalších geminálních bisfosfonových kyselin a jejich solí, je schopna tvořit hydráty. Dosud byla popsána bezvodá krystalická forma 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonátu monosodného, jeho monohydrát a pentahemihydrát, a to v přihlášce WO 0156983 A2 firmy Procter & Gamble. Z obou uvedených hydrátů je termodynamicky stálá pouze forma pentahemihydrátu. Monohydrát samovolně přechází na stabilní pentahemihydrát.

Pentahemihydrát je připravován vytvořením suspenze kyseliny risedronové ve vodě při asi 60 °C, úpravou pH suspenze na 4,5 až 5 hydroxidem sodným, přidáním isopropanolu k vytvořenému roztoku při stejné teplotě, a postupné chlazení vzniklé suspenze. Pro vytvoření čistého hemipentahydrátu je důležitá teplota vzniku prvních krystalů, kterou je nejvhodnější udržovat mezi 50 až 70 °C.

Léková forma obsahující monohydrát, popsána v přihlášce WO 0156983, tedy nutně přijímá z okolí vodu a mění své složení. Toto pak může být významným zdrojem nestability této formy.

V patentu CZ 293349 jsou popsány vyšší hydráty monosodné di- a tri-sodné soli 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové kyseliny. Ukázalo se, že tyto soli nepřibírají další vodu z ovzduší, a lze předpokládat, že kompozice s nimi bude stabilnější než s dříve popsanou směsí mono- a pentahemihydrátu monosodné soli. Mimo jiné je tu popsána forma monosodné soli pentahydrátu. Pentahydrát je jedno z alternativních řešení k dříve popsanému hemipentahydrátu. Je stabilní zejména ve vlhkém prostředí. Tento hydrát byl připraven z roztoku monosodné soli ve vodě, který se při teplotě 80 °C vlije do isopropanolu zchlazeného na -7 až -10 °C.

Jiné řešení je popsáno v patentové přihlášce WO 03/086355. Struktura dříve známého hemipentahydrátu zde byla označena jako polymorf A. Nová krystalická forma B, uvedená v této přihlášce, je monohydrát,. na rozdíl od dříve známého monohydrátu je stabilní za normálních podmínek. Ve vynálezu se dále definují další krystalické formy C až H.

Postupy přípravy jednotlivých forem spočívají buď ve varu suspenze kyseliny risedronové v roztoku hydroxidu sodného ve směsi voda - organické rozpouštědlo, nebo v zahřívání monosodné soli na teplotu 100 až 200 °C, nebo v dlouhodobém vystavení soli vlhké atmosféře.

Všechny dosud popsané formy monosodné soli kyseliny risedronové byly krystalické. V mnoha případech týkajících se farmaceuticky účinných látek se však ukazuje, že amorfni forma je lépe biologicky dostupná. Protože je u solí bisfosfonových kyselin obecně velmi nízká biologická dostupnost - organismus obvykle zužitkuje okolo 1 % celkové hmoty užité účinné látky - je žádoucí najít takové formy, u kterých by byl tento zužitkováný podíl vyšší.

Předkládaný vynález se proto zabývá novou amorfni formou monosodné soli kyseliny risedronové. (též risedronátu sodného).

Podstata vynálezu

V popisu vynálezu je pro látku, které se vynález týká -- amorfni monosodnou sůl kyseliny risedronové – použito označení amorfni risedronát

Předmětem vynálezu je nová amorfni forma risedronátu. Ukázalo se, že tato forma je stabilní při běžných podmínkách a je vhodná pro přípravu lékové formy. Amorfni forma risedronátu může obsahovat 0 až 7 % vody. Ve výhodném provedení obsahuje 4 až 7 %, kdy je látka stabilnější i ve vlhkém prostředí.

Amorfni forma je dobře charakterizována RTG difraktogramem, kde nejsou pozorovatelní žádné charakteristiky krystalické fáze ve formě ostrých maxim. U ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spekter a Ramanových spekter jsou pozorovatelné rozšířené linie, způsobené neexistencí preferenční orientace molekul v amorfni formě. Zejména je látka podle vynálezu charakterizována pásy 3084, 2936, 1633, 1051 a 120 cm^{-1} v Ramanově spektru a rozšířenými pásy 139, 125, 75 a 37 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.

Amorfni formu lze připravit zahříváním krystalického pentahydrátu risedronátu na teplotu vyšší než 60 °C po dobu několika hodin, zejména na teplotu 60 až 200 °C po dobu 1 až 48 hodin. Výhodné je zahřívání na teplotu 100 až 140 °C, zvláště výhodné pak při 130 °C.



Obsah vody v amorfni formě risedronátu sodného se stanovuje metodou TGA a závisí na délce a teplotě sušení a nemá vliv na změnu charakteristických spekter látky.

Dalším aspektem vynálezu je léková forma s obsahem amorfniho risedronátu.

Preferovaná léková forma k využití amorfniho risedronátu je orální, speciálně ve formě tablet. Kromě účinné látky jsou pro výrobu tablety použita vhodná ředitla, pojiva, rozvolňovadla a kluzné látky.

Mimořádně vhodnou kombinací je přímo tabletovatelná směs, kde funkci ředitla vykonává směs látek manitol a mikrokryrstalická celulóza. Tato kombinace prokazuje mimořádnou stabilitu, zejména ve vlhkém prostředí.

Léková forma může obsahovat 5 až 35 mg účinné látky, vztaženo na čistou kyselinu risedronovou. Výhodná forma je 5 mg pro podávání jedenkrát denně a 35 mg forma pro podávání jedenkrát týdně.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 představuje Ramanovo spektrum amorfniho risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 2 představuje ^{13}C CP MAS NMR spektrum amorfniho risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 3 představuje ^{31}P CP MAS NMR spektrum amorfniho risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 4 představuje RTG difraktogram amorfniho risedronátu podle vynálezu.

Obrázek 5 znázorňuje výsledek termogravimetrické analýzy amorfniho risedronátu podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

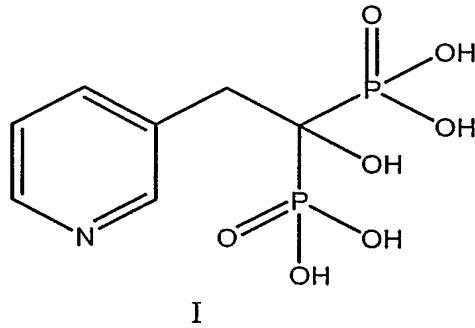
Postup přípravy amorfni formy risedronátu sodného:

10 g krystalické formy pentahydrátu risedronátu (dle CZ 293349) bylo sušeno při 130 °C po dobu 5 hodin. Bylo získáno 8,46 g amorfni formy risedronátu sodného, který byl

charakterizován RTG práškovou difrakcí (obrázek 4) , ^{13}C a ^{31}P CP MAS NMR spektry (obrázek 2 a 3) a Ramanovými spektry (obrázek 1) a TGA (termogravimetrickou analýzou) (obrázek 5), podle níž připravený amorfní risedronát obsahoval 4,7 % vody.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v amorfni formě.
2. Látka v amorfni formě podle nároku 1, charakterizovaná RTG difrakcí bez ostrých píků.
3. Látka v amorfni formě podle nároku 1, charakterizovaná pásy 3084, 2936, 1633, 1051 a 120 cm^{-1} v Ramanově spektru a rozšířenými pásy 139, 125, 75 a 37 ppm v ^{13}C CP MAS NMR spektru.
4. Látka v amorfni formě podle nároku 1, 2 nebo 3, charakterizovaná obsahem vody v množství 0 až 7 % hmotnostních, která nemá vliv na amorfni charakter látky.
5. Látka v amorfni formě podle nároku 4, mající obsah vody 4 až 7 % hmotnostních.
6. Způsob přípravy látky v amorfni formě podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že se kyselina 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonová vzorce I



v krystalické formě zahřívá na teplotu 60 až 200 °C po dobu 1 až 48 hodin.

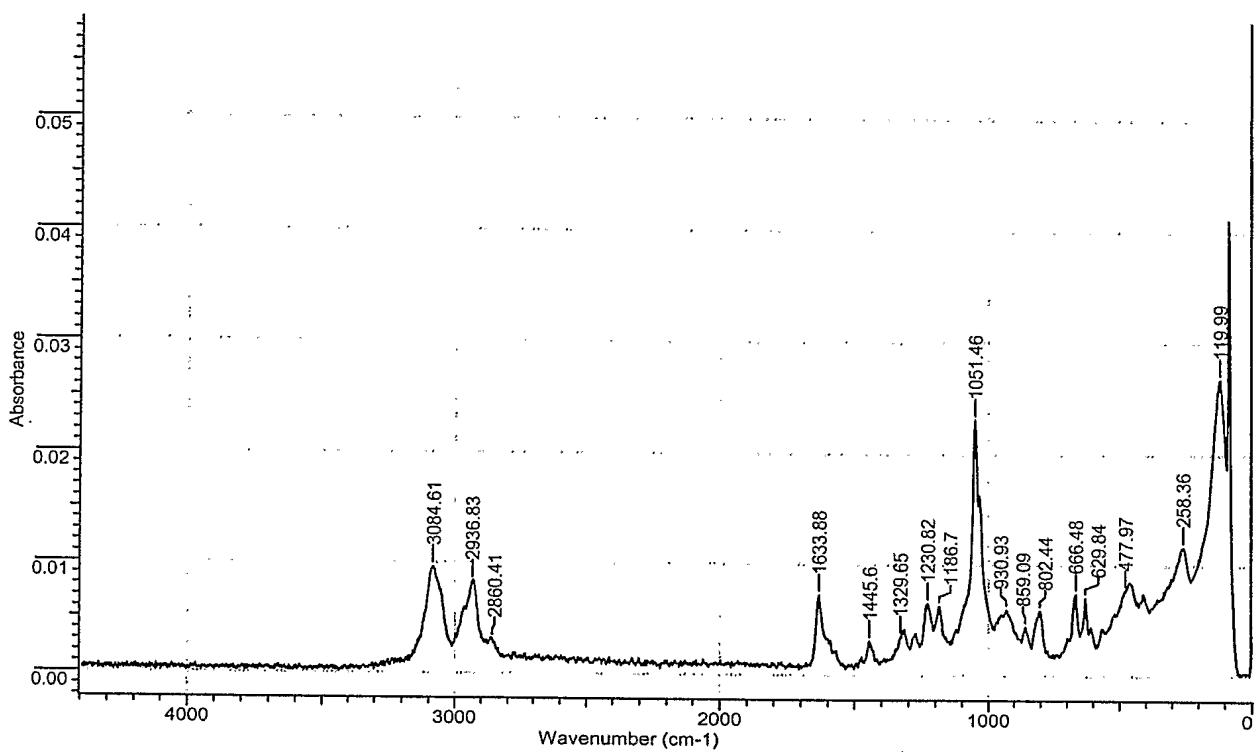
7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že se použije krystalická látka vzorce I ve formě pentahydrátu.
8. Způsob podle nároku 6 nebo 7, vyznačující se tím, že se krystalická forma látky vzorce I zahřívá na teplotu 120 až 140 °C.

9. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se pentahydrát látky vzorce I zahřívá na 130 °C pod dobu 4 až 8 hodin.
10. Léková forma, vyznačující se tím, že obsahuje látku v amorfní formě podle nároku 1 a alespoň jednu další farmaceuticky využitelnou látku.
11. Léková forma podle nároku 10, vyznačující se tím, že se jedná o tabletu obsahující kombinaci látek manitol a mikrokystalická celulóza.
12. Léková forma podle nároku 10 nebo 11, vyznačující se tím, že obsahuje 5 nebo 35 mg účinné látky.

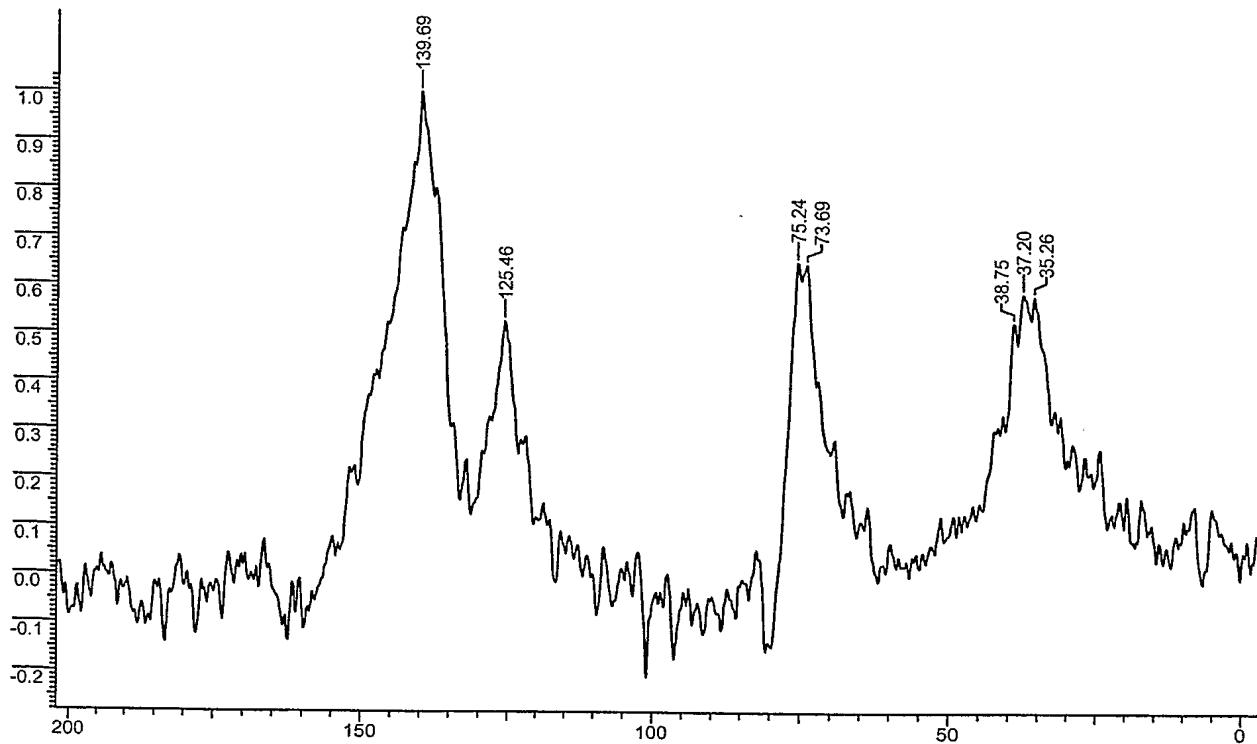
Anotace

Název vynálezu: Amorfni forma risedronátu monosodného

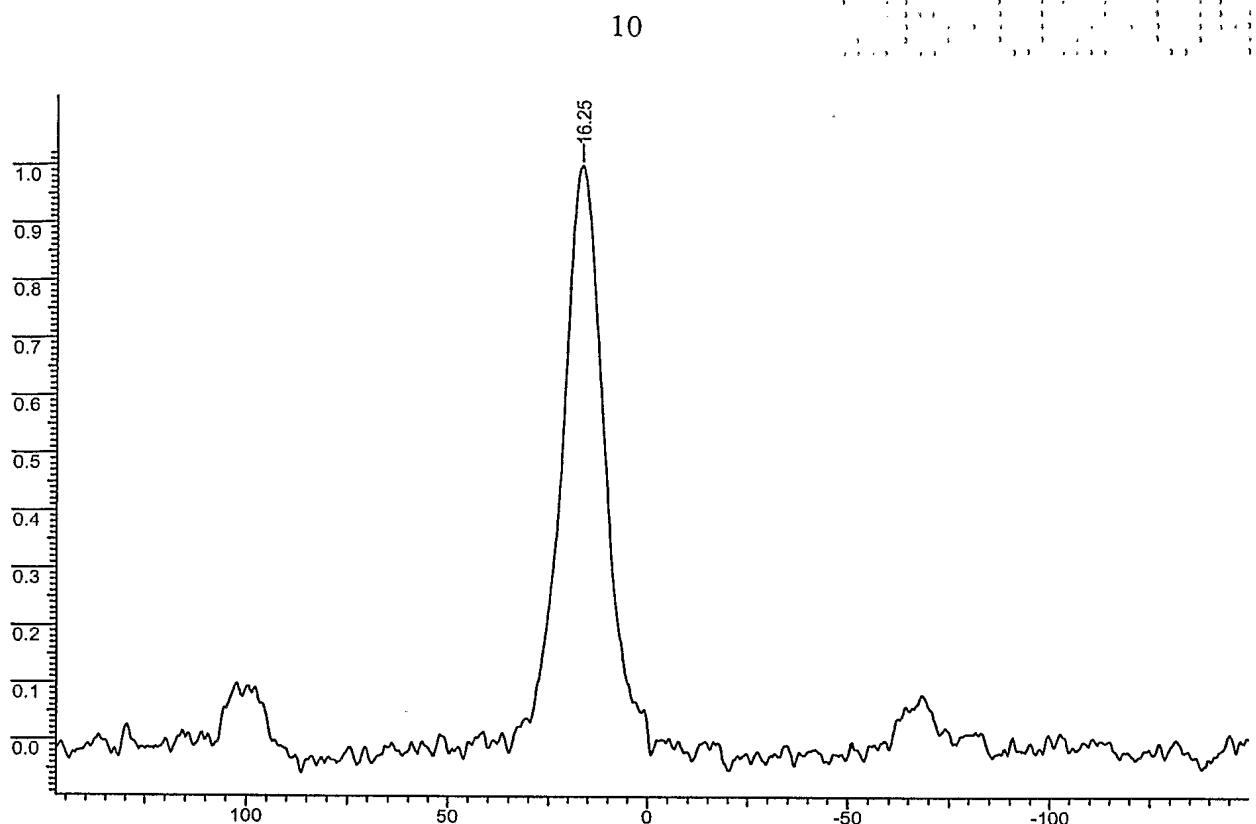
Monosodná sůl kyseliny 3-pyridyl-1-hydroxyethyliden-1,1-bisfosfonové v amorfni formě, způsob její přípravy a léková forma.



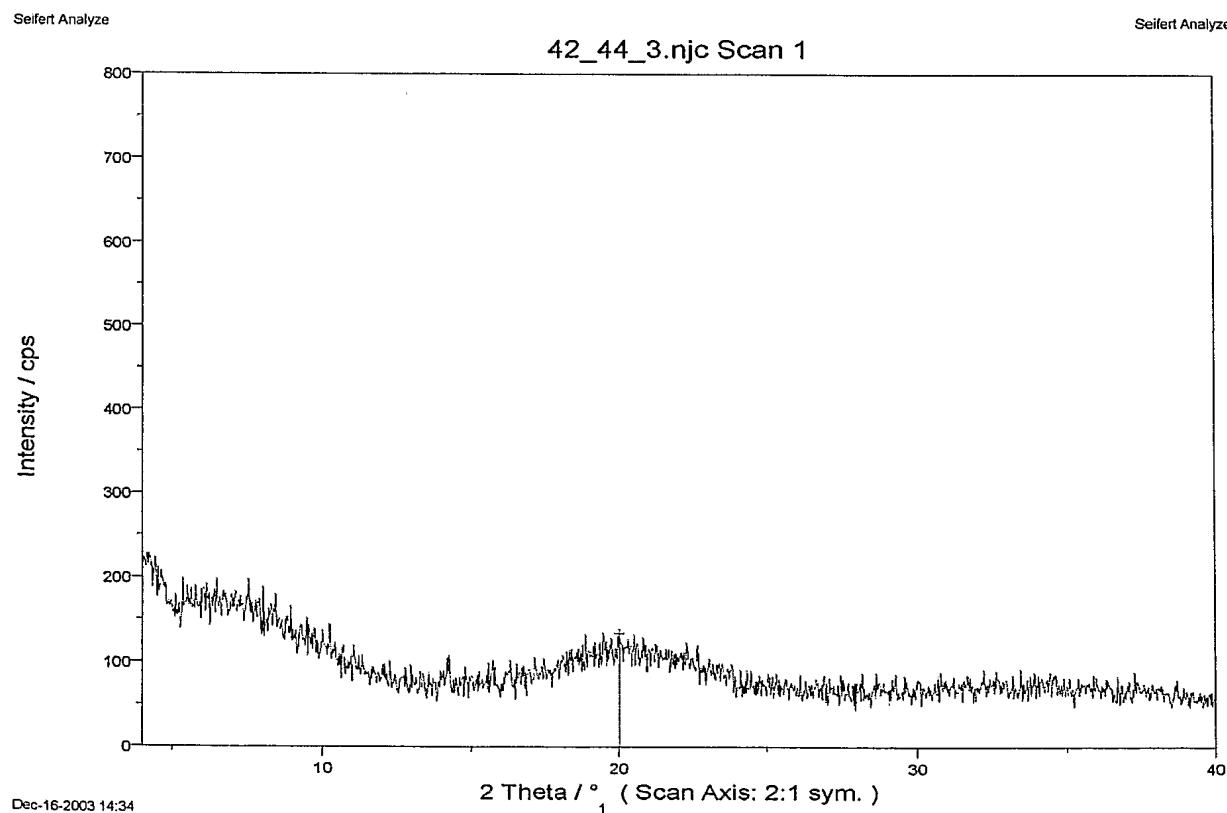
Obr. 1 Ramanovo spektrum amorfni formy risedronatu sodnemu



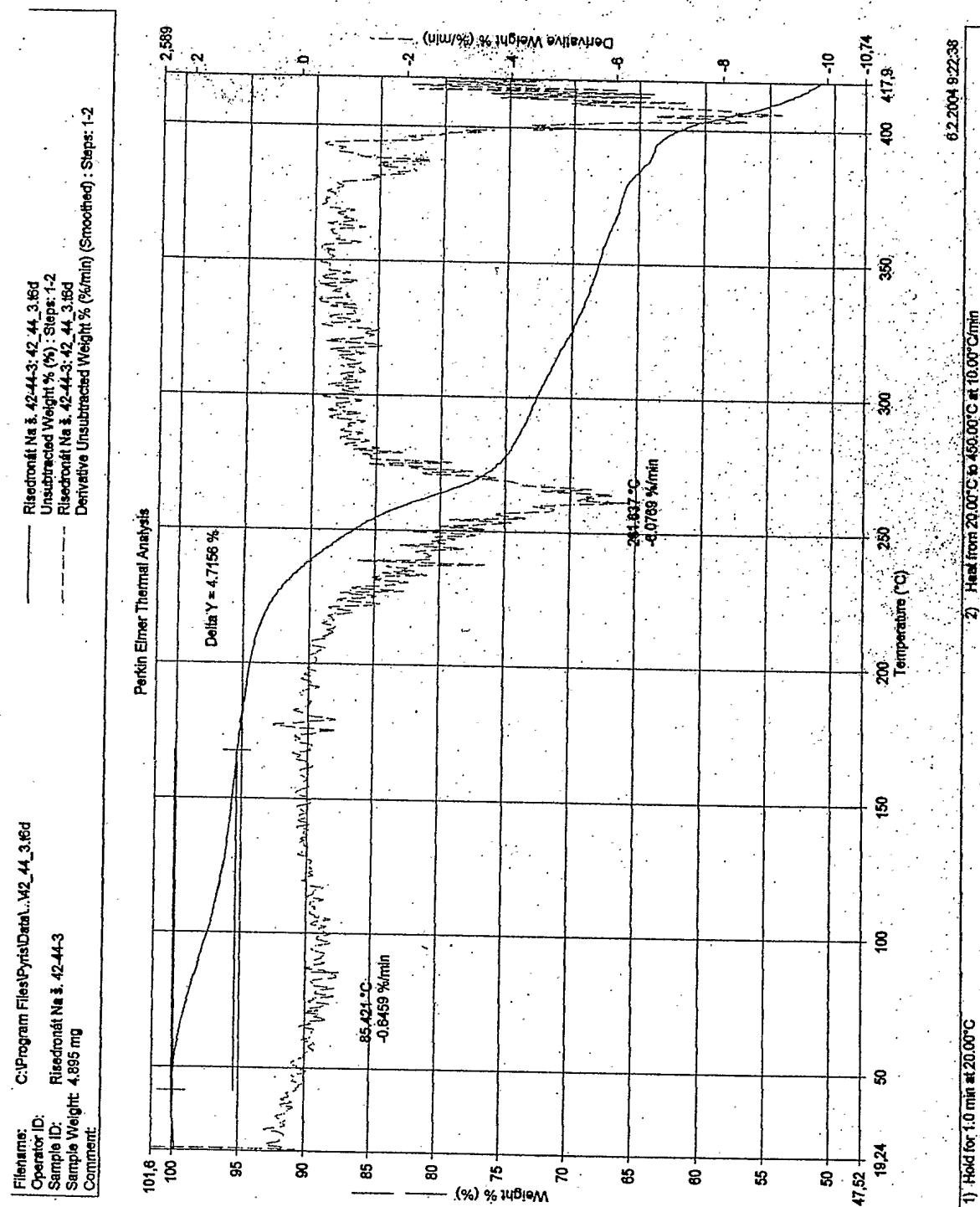
Obr. 2 ^{13}C CP MAS NMR vzorku amorfni formy risedronatu sodnemu



Obr. 3 ^{31}P CP MAS NMR vzorku amorfní formy risedronátu sodného



Obr. 4 X -Ray vzorku amorfní formy risedronátu sodného



Obr. 5

TGA analýza vzorku amorfní formy risedronátu sodného

**CZECH REPUBLIC
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE**

certifies herewith that
Zentiva, a.s., Praha, CZ

filed on February 26, 2004

an application of the invention – file No. **PV 2004-292**

and that the enclosed annexes are identical
with the originally filed annexes of this application.

Signature - illegible

On behalf of the president: Ing. Jan Mrva

(Round seal:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE
PRAGUE

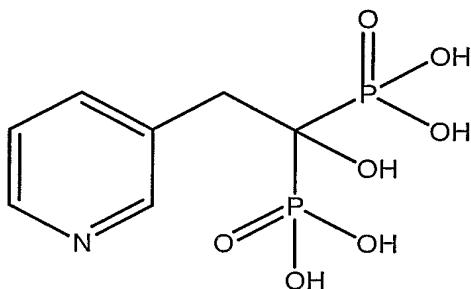
(Round stamp:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

AMORPHOUS FORM OF RISEDRONATE MONOSODIUM

Technical Field

The invention concerns a new amorphous form of the monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (formula I)



I

and a method of its preparation.

Background Art

Geminal bisphosphonates, such as for example salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (RISEDRONATE) or 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid (ALENDRONATE) have been used for already some time to treat bone diseases and for management of the metabolism of calcium.

Preparation of risedronic acid consists in the reaction of 3-pyridylacetic acid with phosphorous acid and phosphorus trichloride and subsequent hydrolysis of the resulting intermediates. A general method of this preparation of bisphosphonic acids was presented in JP 80-98193 (1980), JP 80-98105 (1980) of Nissan Chemical Industries and in the article of W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972). Preparation of risedronate was presented in EP 186405 (1986) of Procter & Gamble.

Bisphosphonic acids are used in the form of various nontoxic and pharmaceutically acceptable esters, salts of alkali metals and alkaline-earth metals and their various hydrates.

The form of the substance can have fundamental influence on its solubility and biological availability. The sodium and calcium salts are the preferred forms of risedronate.

3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid is used especially in the form of its monosodium salt (SODIUM RISEDRONATE). This salt, like a number of geminal bisphosphonic acids and their salts, can form hydrates. So far, anhydrous crystalline form of monosodium 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate, its monohydrate and pentahemihydrate have been described, namely in Procter & Gamble's application WO 0156983 A2. Of the two mentioned hydrates, only the pentahemihydrate form is thermodynamically stable. The monohydrate spontaneously transforms to the stable pentahemihydrate.

The pentahemihydrate is prepared by forming a suspension of risedronic acid in water at about 60 °C, adjusting the pH of the suspension to 4.5 to 5 with sodium hydroxide, adding isopropanol to the resulting solution at the same temperature, and by gradually cooling the resulting suspension. The temperature of formation of first crystals is important for producing pure pentahemihydrate, which is most preferably maintained at between 50 to 70 °C.

The monohydrate containing formulation, described in application WO 0156983, therefore, necessarily absorbs water from the environment and changes its composition. This can be a significant source of instability of this form.

CZ patent 293349 describes higher hydrates of the monosodium, di-sodium and tri-sodium salts of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid. It has turned out that these salts do not take in any additional water from the air and it can be assumed that a composition comprising them will be more stable than that comprising the earlier-described mixture of the monosodium salt mono- and pentahemihydrates. The pentahydrate form of the monosodium salt is described therein, inter alia. The pentahydrate is one of alternative solutions to the earlier-described hemipentahydrate. It is stable especially in the wet environment. This hydrate was prepared from a solution of the monosodium salt in water, which is poured at 80 °C into isopropanol, cooled to -7 to -10 °C.

Another solution is described in patent application WO 03/086355. The structure of the earlier-known hemipentahydrate was designated as polymorph A therein. The new crystalline

form B, disclosed in this application, is the monohydrate; contrary to the earlier-known monohydrate, it is stable at normal conditions. In the invention, further crystalline forms C through H are also defined.

Methods of preparation of individual forms consist either in boiling a suspension of risedronic acid in a solution of sodium hydroxide in a mixture water-organic solvent, or in heating the monosodium salt to 100 to 200 °C, or in exposing the salt to wet atmosphere for longer periods of time.

All forms of the monosodium salt of risedronic acid, described so far, have been crystalline. However, it turns out in many cases relating to pharmaceutically active substances that an amorphous form is biologically more available. Because biological availability of salts of bisphosphonic acids is generally very low – the organism usually makes use of about 1 % of the total mass of the used active substance – it is desirable to find such forms that would have a larger utilizable portion.

The present invention, therefore, concerns a new amorphous form of the monosodium salt of risedronic acid (or risedronate sodium).

Disclosure of Invention

The substance to which this invention relates – amorphous monosodium salt of risedronic acid – is termed amorphous risedronate throughout the specification.

The invention consists in a new amorphous form of risedronate. It has turned out that this form is stable at normal conditions and that it is suitable for preparation of a pharmaceutical formulation. The amorphous form of risedronate can contain 0 to 7 % of water. In a preferred embodiment it contains 4 to 7 % of water, where the substance is more stable also in the wet environment.

The amorphous form is well characterized by the X-ray diffraction pattern, where one cannot observe any characteristics of the crystalline phase in the form of sharp maximums. The ^{13}C and ^{31}P of CP MAS NMR spectra and Raman spectra show observable expanded lines, caused by non-existence of preferential orientation of molecules in the amorphous form. The

substance according to the invention is characterized especially by bands at 3084, 2936, 1633, 1051 and 120 cm^{-1} in the Raman spectrum and by expanded bands at 139, 125, 75 and 37 ppm in the ^{13}C CP MAS NMR spectrum.

The amorphous form can be prepared by heating crystalline risedronate pentahydrate at a temperature above 60 °C for several hours, especially at 60 to 200 °C for 1 to 48 hours. It is preferable to heat at 100 to 140 °C, more preferably at 130 °C.

The content of water in the amorphous form of risedronate sodium is determined by the TGA method and it depends on the length and temperature of drying and it does not have any influence on changes of characteristic spectra of the substance.

Another aspect of the invention includes a pharmaceutical formulation containing amorphous risedronate.

Preferred forms for utilization of amorphous risedronate are oral formulations, especially in the form of tablets. Besides the active substance, suitable diluents, binders, disintegrants and glidants are used to prepare the tablet.

A composition that can be directly compressed is an extraordinarily advantageous combination, where a mixture of mannitol and microcrystalline cellulose plays the role of the diluent. This combination displays exceptional stability, especially in the wet environment.

A dosage form can contain 5 to 35 mg of the active substance, based on pure risedronic acid. Forms of 5 mg for once-a-day administration and 35 mg for once-a-week administration are the preferable ones.

Brief Description of Drawings

Figure 1 presents the Raman spectrum of amorphous risedronate according to the invention. Figure 2 presents the ^{13}C CP MAS NMR spectrum of amorphous risedronate according to the invention.

Figure 3 presents the ^{31}P CP MAS NMR spectrum of amorphous risedronate according to the invention.

Figure 4 presents the X-ray diffraction pattern of amorphous risedronate according to the invention.

Figure 5 presents the result of thermogravimetric analysis of amorphous risedronate according to the invention.

Examples

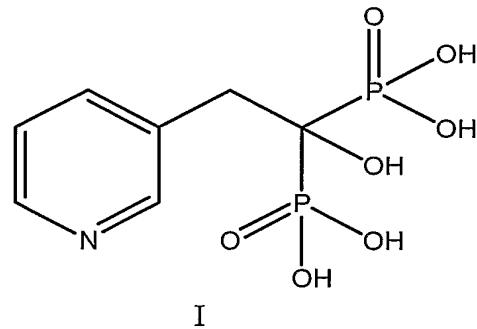
Example 1

A method of preparation of the amorphous form of risedronate sodium:

10 g of crystalline form of risedronate pentahydrate (according to CZ 293349) was dried at 130 °C for 5 hours. 8.46 g of the amorphous form of risedronate sodium was obtained, which was characterized with X-ray powder diffraction (Figure 4), ^{13}C and ^{31}P CP MAS NMR spectra (Figures 2 and 3) and Raman spectra (Figure 1) and TGA (thermogravimetric analysis) (Figure 5), according to which the prepared amorphous risedronate contained 4.7 % of water.

C L A I M S

1. The monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in an amorphous form.
2. The substance in the amorphous form according to claim 1, characterized by the X-ray diffraction pattern without sharp peaks.
3. The substance in the amorphous form according to claim 1, characterized by bands at 3084, 2936, 1633, 1051 and 120 cm^{-1} in the Raman spectrum and by expanded bands at 139, 125, 75 and 37 ppm in the ^{13}C CP MAS NMR spectrum.
4. The substance in the amorphous form according to claim 1, 2 or 3, characterized by a water content of 0 to 7 % by weight, which does not have any influence on the amorphous character of the substance.
5. The substance in the amorphous form according to claim 4, having the water content of 4 to 7 % by weight.
6. A method of preparation of the substance in the amorphous form according to any of claims 1 through 5, characterized in that 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid of formula I



in the crystalline form is heated at 60 to 200 °C for 1 to 48 hours.

7. The method according to claim 6, characterized in that the crystalline substance of formula I is used in the form of pentahydrate.

8. The method according to claim 6 or 7, characterized in that the crystalline substance of formula I is heated at 120 to 140 °C.
9. The method according to claim 7, characterized in that the pentahydrate of the substance of formula I is heated at 130 °C for 4 to 8 hours.
10. A pharmaceutical formulation, characterized in that it contains the substance in the amorphous form according to claim 1 and at least one other pharmaceutically utilizable substance.
11. The pharmaceutical formulation according to claim 10, characterized in that it is a tablet containing a combination of mannitol and microcrystalline cellulose.
12. The pharmaceutical formulation according to claim 10 or 11, characterized in that it contains 5 or 35 mg of the active substance.

Abstract

Title of Invention: Amorphous form of risedronate monosodium

The monosodium salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid in the amorphous form, a method of preparation and a pharmaceutical formulation.

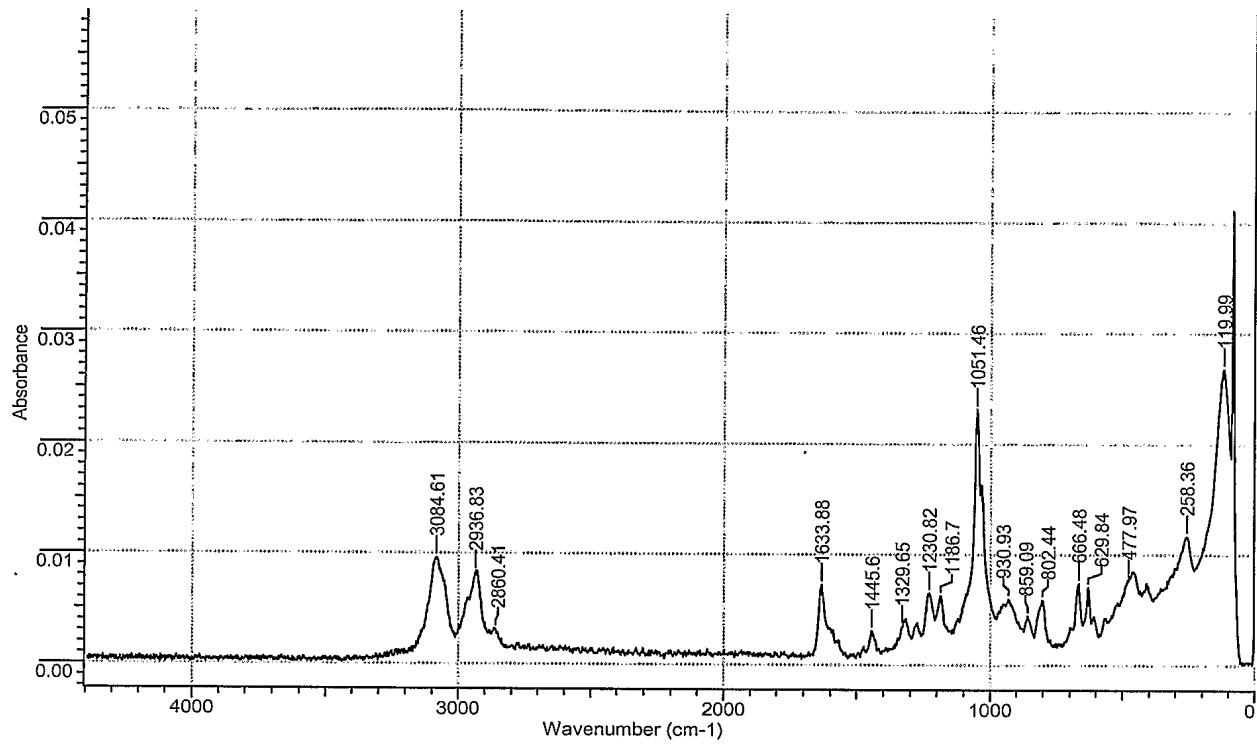


Figure 1. Raman spectrum of the amorphous form of risedronate sodium

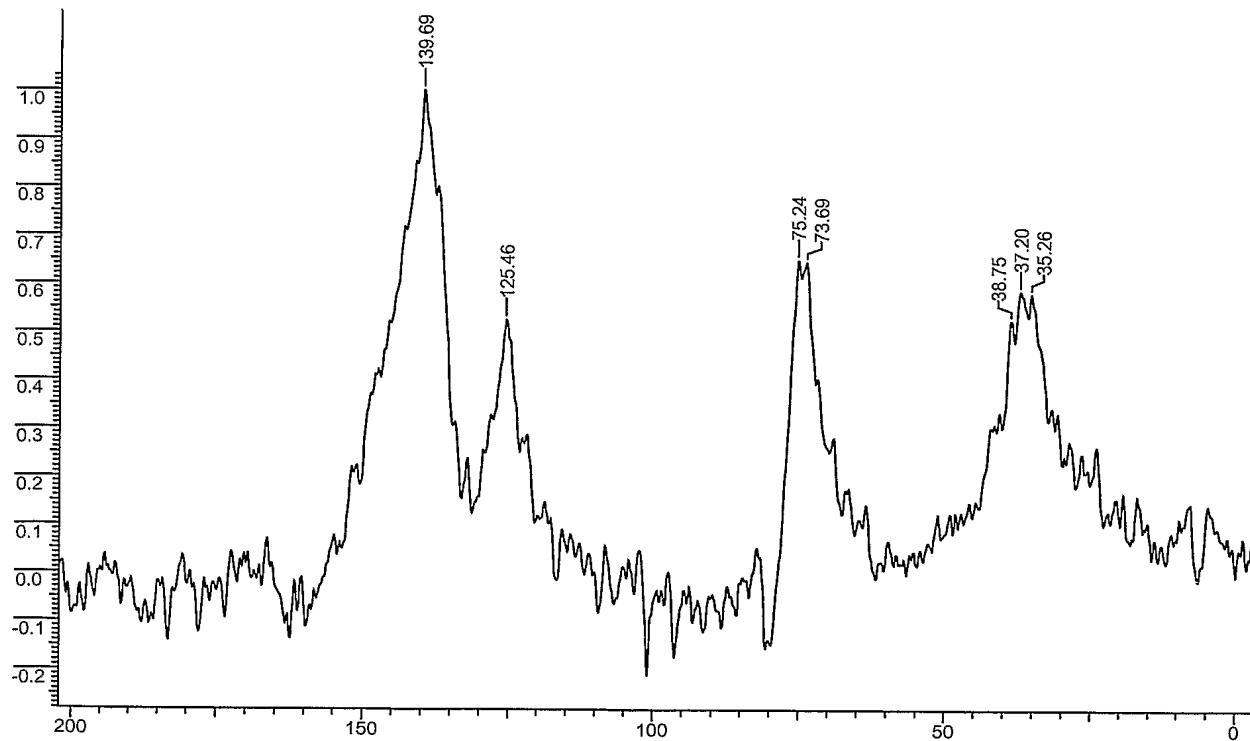


Figure 2. ^{13}C CP MAS NMR of a sample of the amorphous form of risedronate sodium

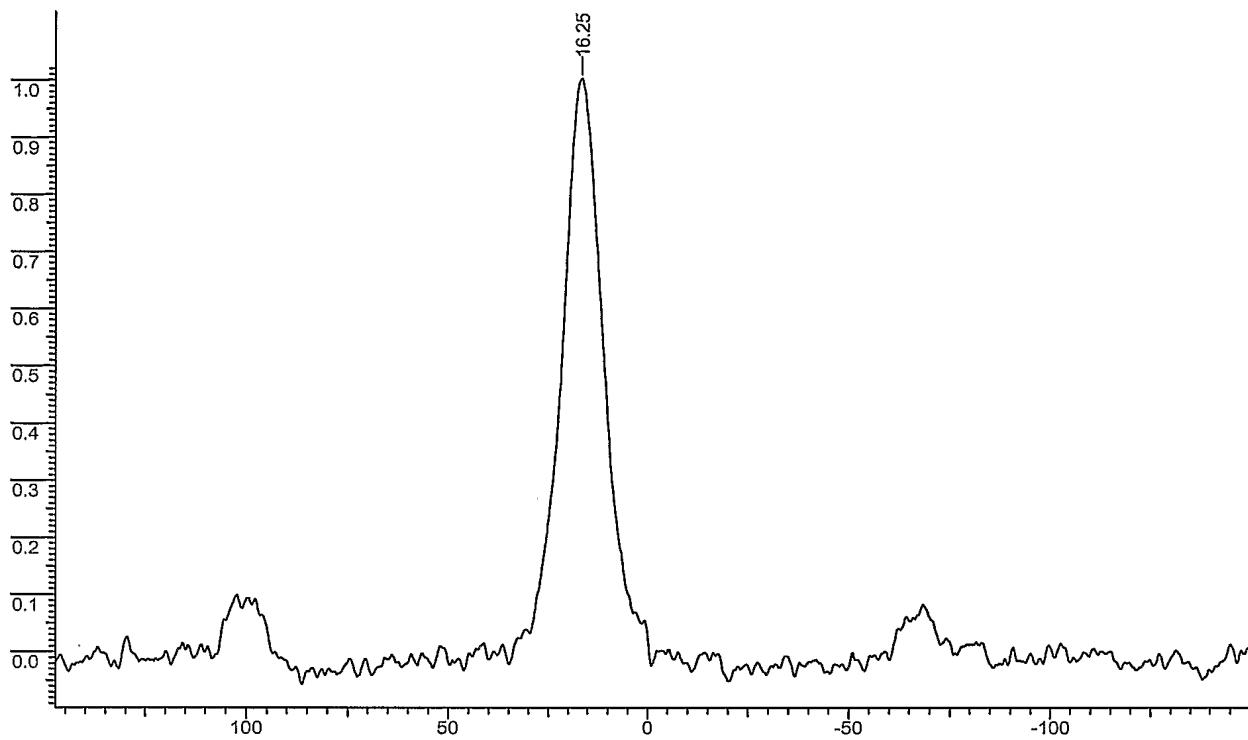


Figure 3. ^{31}P CP MAS NMR of a sample of the amorphous form of risedronate sodium

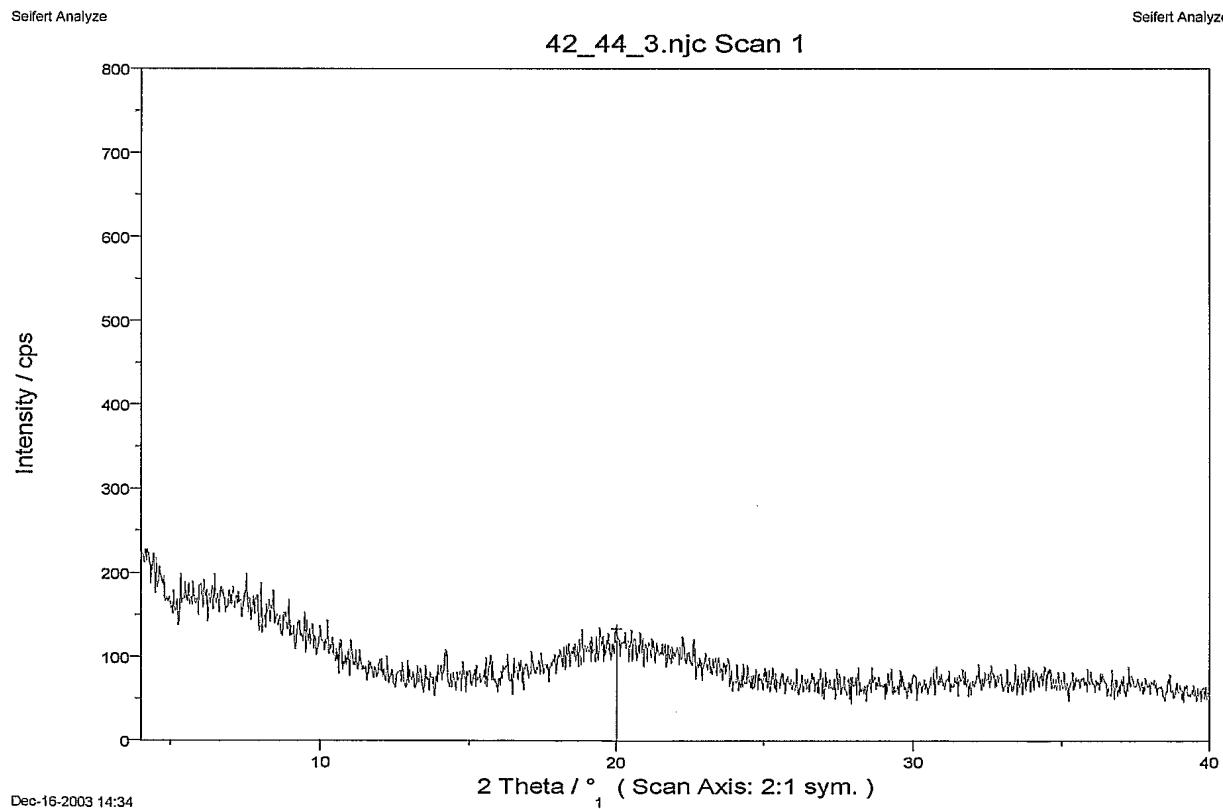


Figure 4. X-Ray of a sample of the amorphous form of risedronate sodium

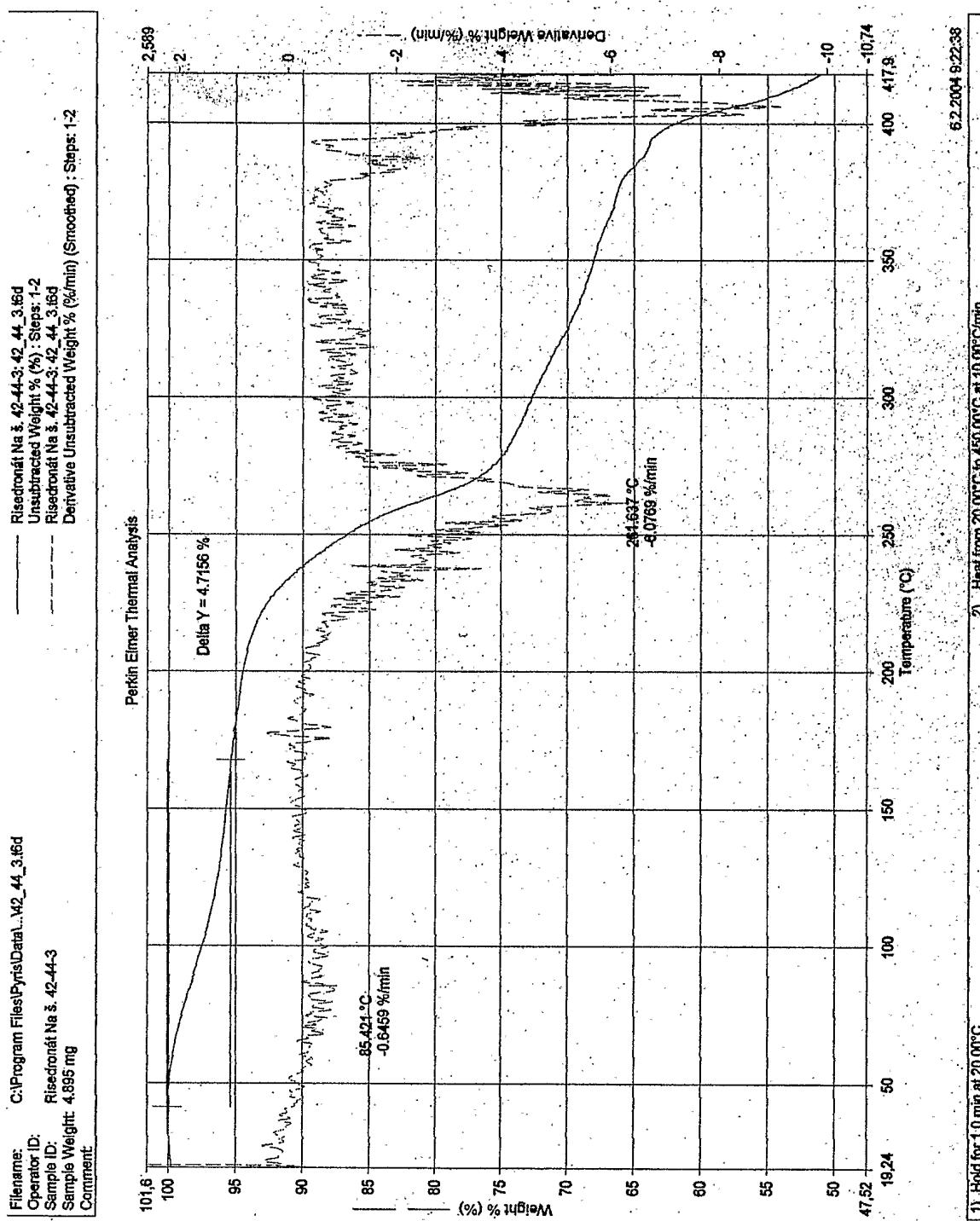
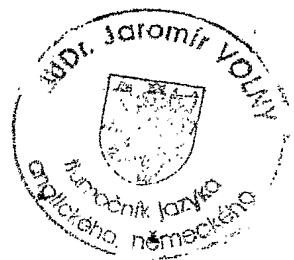
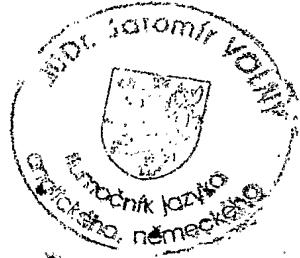


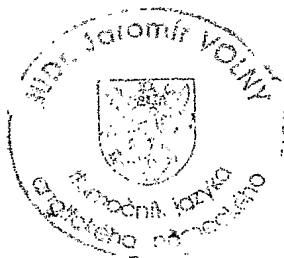
Figure 5. TGA analysis of a sample of the amorphous form of risedronate sodium



Ref. No. 4347 / 05

I, undersigned, certify by these presents, with reference to my status as the permanent sworn interpreter of the English language, appointed by the decree of the Ministry of Justice of the Czech Republic, dated November 5, 1985, Ref. No. ZT 1941/85, that the above is the true and exact translation of the Czech text of the annexed document.

Prague, February 15, 2005



JUDr. Jaromír Volný
Sworn interpreter